QMS® Amikacin (AMIK)

Thermo SCIENTIFIC


Réservé à un usage diagnostique in vitro


0373910
10017196

Lire attentivement cette notice avant toute utilisation du Quantitative Microsphere System (QMS) et suivre rigoureusement les instructions qui y figurent. La fiabilité des résultats de dosage ne pourra être garantie en cas de non-respect des consignes d'utilisation présentées dans cette notice.

Utilisation prévue

Le dosage d'amikacine par QMS est destiné à déterminer la quantité d'amikacine dans le sérum ou le plasma humain sur des analyseurs automatiques de chimie clinique.

Les résultats obtenus sont utilisés dans le diagnostic et le traitement du surdosage d'amikacine et dans le contrôle des propriétés de l'amikacine afin de garantir le traitement approprié.

Résumé et explication du test

L'amikacine est un aminoglycoside semi-synthétique qui présente une activité bactéricide pour une large gamme de pathogènes, dont de nombreux organismes résistants à d'autres aminoglycosides.[1-4] L'amikacine est active in vitro contre des organismes Gram négatifs, la pénicillinase et la non pénicillinase produisant des staphylocoques. La force de ce médicament réside principalement à son degré élevé de résistance aux enzymes inactivant les aminoglycosides.[5] La détermination des niveaux de sérum ou de plasma est nécessaire pour obtenir une efficacité thérapeutique optimale et réduire la toxicité.[6-7]

Méthodologie du test

Le dosage d'amikacine par QMS est un dosage immunologique et turbidimétrique homogène, mesuré par la technique PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay). Le dosage est basé sur la compétition entre le médicament présent dans l'échantillon et la substance médicamenteuse enrobant une microparticule, pour les sites de liaison de l'anticorps du éactif à base d'anticorps contre l'amikacine. La microparticule réactive enrobée d'amikacine s'agglutine rapidement en présence du réactif de l'anticorps anti-amikacine et en l'absence de tout médicament concurrent dans l'échantillon. La vitesse de changement du facteur d'absorption se mesure par photométrie. Lors de l'ajout d'un échantillon contenant de l'amikacine, la réaction d'agglutination est partiellement inhibée, ralentissant ainsi la vitesse de changement du facteur d'absorption. On peut obtenir une courbe d'inhibition d'agglutination classique dépendante de la concentration avec une vitesse maximale d'agglutination pour la concentration en amikacine la plus basse et une vitesse minimale d'agglutination pour la concentration en amikacine la plus élevée.

Réactifs

Le kit QMS Amikacin, REF 0373910, 10017196 est livré sous forme de deux réactifs liquides prêts à l'emploi, contenant :

REF 0373910			REF 10017196		
R1	Réactif 1	2 x 19 ml	R1	Réactif 1	1 x 19 ml
R2	Réactif 2	2 x 7 ml	R2	Réactif 2	1 x 7 ml

Ingrédients réactifs

INGRED	Ingrédient	Concentration
R1	Anticorps monoclonaux anti-amikacine (souris)	<1,0 %
	Azoture de sodium	≤0,1 %
R2	Microparticules enrobées d'amikacine	≤0,5 %
	Azoture de sodium	≤0,1 %

Manipulation et stockage des réactifs

- R1 et R2 prêts à l'emploi.
- Avant toute utilisation, retourner plusieurs fois les flacons en évitant la formation de bulles.
- Le cas échéant, éliminer les bulles d'air présentes dansla cartouche du réactif avec un nouvel applicateur.On peut également laisser reposer le réactif à la température de stockage appropriée pour permettre aux bulles de se dissiper. Afin de limiter la perte de volume, ne pas utiliser de pipette de transfert pour éliminer les bulles.
- Lorsque la cartouche du réactif R1 ou R2 est vide, remplacer les deux artouches et vérifier l'étalonnage en procédant au minimum à deux niveaux de vérification, conformément aux procédures de contrôle qualité établies dans votre laboratoire. Si les résultats des contrôles se situent en dehors des plages acceptables, un nouvel étalonnage peut s'avérer nécessaire.
- En cas de déversement accidentel, nettoyer et éliminer le matériel conformément à la procédure opérationnelle permanente de votre laboratoire et aux réglementations locales ou nationales, en prenant en compte le fait que le matériel contient des matières potentiellement infectieuses.
- Si le colis est endommagé lors de la réception, contacter le représentant de votre service d'assistance technique (les coordonnées du contact figurent au bas de cette notice).

⚠ **ATTENTION :** les bulles du réactif peuvent interférer avec la détection réelle du taux de réactif dans la cartouche, provoquant une aspiration de réactif insuffisante susceptible d'affecter les résultats.

2°C 8°C Les réactifs non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas congeler les réactifs ni les exposer à des températures supérieures à 32 °C.**

Mises en garde et précautions d'emploi

Précautions d'emploi

- Réservé à un usage diagnostique in vitro.
- Ne pas mélanger de composants de différents numéros de lots de kits.
- Contient des anticorps monoclonaux de souris non stériles.

⚠ **ATTENTION :** ce produit contient des composants d'origine humaine et/ou potentiellement infectieux. Les composants issus du sang humain ont été testés et ont été déclarés non réactifs pour HBsAg, anti-HIV 1/2 et anti-HCV. Aucune méthode de test connue ne peut donner l'assurance absolue que les produits d'origine humaine ou dérivés de micro-organismes inactivés ne transmettent pas d'infection. Par conséquent, toute substance d'origine humaine devra être considérée comme présentant potentiellement un risque infectieux et devra être manipulée en respectant les règles de biosécurité appropriées.

Prélèvement et manipulation des échantillons

Pour le dosage d'amikacine par QMS, les tubes de prélèvement d'échantillons suivants peuvent être utilisés :

	Verre	Plastique
Sérum	• Sans additif • Tube séparateur de sérum (gel) • Activateur de coagulation	Tube séparateur de sérum (gel)

Les autres tubes de prélèvement n'ont pas été validés pour le dosage d'amikacine par QMS. Suivre les instructions du fabricant pour tous les tubes de sérum ou de plasma.

	Verre	Plastique
Plasma	• EDTA (K_3)	• EDTA (K_2) • Héparine de lithium • Héparine de sodium • Tube séparateur de plasma avec héparine de lithium (gel)

Les autres tubes de prélèvement n'ont pas été validés pour le dosage d'amikacine par QMS. Suivre les instructions du fabricant pour tous les tubes de sérum ou de plasma.

- Une centrifugation inappropriée des échantillons peut entraîner des résultats erronés.
- S'assurer que les échantillons ne contiennent pas de fibrine, de globules rouges ni d'autres matières sous forme de particules.
- Éliminer le plasma ou le sérum des cellules, caillot ou gel dès que possible après le prélèvement. Certains tubes séparateurs de gel ne sont pas appropriés pour un usage avec des dosages de contrôle de substances pharmacologiques ; se reporter aux informations fournies par le fabricant du tube.[8]
- Les échantillons extraits des cellules, caillot ou gel peuvent être stockés entre 2 °C et 8 °C pendant une semaine maximum. Au-delà d'une semaine, les échantillons doivent être congelés (≤-10 °C). Les échantillons congelés jusqu'à deux semaines n'ont montré aucune différence de performance par rapport aux échantillons frais. Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation-décongélation.

Procédure

Matériaux fournis

- Réactifs QMS Amikacine, REF 0373910, 10017196

Matériaux nécessaires mais non fournis

- Étalons QMS Amikacine, REF 0374157
  CAL A-F : 1 x 1,0 ml chaque
- Contrôles d'amikacine

Procédure de dosage

Pour une description détaillée des méthodes d'analyse et d'étalonnage, se reporter au manuel d'utilisation spécifique à l'instrument.

Méthode de dilution des échantillons

Utiliser le CAL A (0,0 µg/ml) du kit QMS Amikacine pour la dilution manuelle des échantillons situés en dehors de la plage de linéarité du dosage.

Protocole de dilution manuelle

Il est possible de procéder à une dilution manuelle des échantillons patient ayant une concentration d'amikacine déclarée supérieure à 50,0 µg/ml par une dilution de l'échantillon avec le CAL A du kit QMS Amikacine (0,0 µg/ml) avant le pipetage de l'échantillon dans la coupelle. La dilution doit être effectuée de manière à ce que les résultats du dosage dilué donnent des valeurs supérieures à la sensibilité de dosage de 1,5 µg/ml. La concentration rapportée doit être multipliée par le facteur de dilution manuelle pour obtenir la concentration finale de l'échantillon.

Concentration finale de l'échantillon = Concentration rapportée x Facteur de dilution manuelle

Facteur de dilution manuelle = (Volume de l'échantillon + Volume du CAL A) / Volume de l'échantillon

Étalonnage

Le dosage d'amikacine par QMS doit être étalonné à l'aide d'une procédure d'étalonnage complète (en 6 points). Pour procéder à un étalonnage complet, tester les étalons A, B, C, D, E et F du kit QMS Amikacine en double.

Il est nécessaire de procéder à un étalonnage de chaque nouveau numéro de lot. Vérifier la courbe d'étalonnage en procédant au minimum à deux niveaux de vérification, conformément aux procédures de contrôle qualité établies dans votre laboratoire. Si les résultats des contrôles se situent en dehors des plages acceptables, un nouvel étalonnage peut s'avérer nécessaire.
Remarque : CAL A de l'amikacine est le blanc d'étalonnage pour ce dosage.

Contrôle qualité

Si nécessaire, se reporter aux Procédures opératoires standard de votre laboratoire et/ou au Plan d'assurance qualité pour toute information complémentaire sur le contrôle qualité et les actions correctives éventuelles. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux, ou aux conditions d'agrément.

Exigences en matière de contrôle recommandées pour le dosage d'amikacine par QMS :

- Au moins deux niveaux de contrôle couvrant toutes les décisions médicales doivent être effectués toutes les 24 heures.
- Si une surveillance plus fréquente est requise, respecter les procédures établies par votre laboratoire pour le Contrôle de la qualité.
- Si les résultats du contrôle qualité ne sont pas compris dans une plage acceptable définie par le laboratoire, les valeurs du patient peuvent être suspectes et des mesures correctives doivent être envisagées.

Résultats

Les résultats du dosage d'amikacine par QMS peuvent être exprimés en µg/ml ou en µmol/l. Pour convertir les résultats d'amikacine de µg/ml en µmol/l, multiplier µg/ml par 1,71.

Comme pour toutes les déterminations d'analytes, la valeur de l'amikacine doit être utilisée avec les informations disponibles, issues des évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic.

Codes d'erreur de résultat

Certains résultats peuvent contenir des codes d'erreur de résultat. Pour une description de ces codes d'erreur, consulter le manuel d'utilisation spécifique de l'instrument.

Limites de la procédure

Au sein de la population générale, l'apparition d'anticorps hétérophiles interférents est peu fréquente. Ces anticorps peuvent provoquer une auto-agglutination des microparticules réactives, entraînant une non-détection de résultats faussement bas.

Pour établir un diagnostic, les résultats des tests doivent toujours être évalués par rapport aux antécédents médicaux du patient, aux examens médicaux et à d'autres résultats.

Voir les chapitres PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS et CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES SPÉCIFIQUES.

Valeurs attendues

Même si les valeurs optimales peuvent varier, des pics de valeurs de sérum d'amikacine comprises entre 20 et 25 µg/ml et des valeurs minimales comprises entre 5 et 10 µg/ml sont généralement acceptées pour l'efficacité thérapeutique.[9] La toxicité est associée à des pics de niveaux supérieurs à 35 µg/ml et à des valeurs minimales supérieures à 10 µg/ml.[6] L'effet toxique le plus grave est un dommage permanent à la division vestibulaire du huitième nerf crânien, lequel a été rapporté comme étant le plus fréquent chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que l'amikacine est intrinsèquement stable, n'est pas métabolisée et est principalement éliminée par filtration glomérulaire, la présence de déficience rénale altère considérablement sa pharmacocinétique. Si les régimes posologiques ne sont pas drastiquement ajustés, une accumulation excessive menant à une ototoxicité et à une déficience rénale plus importante est possible.[10-13] Alors que les niveaux de sérum peuvent être toxiques, des dosages beaucoup trop bas d'amikacine mèneront à un traitement inefficace pour de nombreuses souches de bactéries Gram négatives. Les organismes résistants à l'amikacine montrent souvent une plus grande résistance à tous les autres aminoglycosides disponibles. Cette observation met en évidence la possibilité que l'usage abusif de dosages bas d'amikacine peut engendrer l'émergence d'organismes résistants aux médicaments et éventuellement rendre inefficace le médicament pour le traitement de maladies infectieuses.[5,14,15]

Caractéristiques de performances spécifiques

Les résultats de performances représentatifs obtenus sur un analyseur de chimie clinique automatique disponible sur le marché, effectuant une analyse turbidimétrique quantitative sont présentés ci-dessous.

Moindre dose détectable (LDD)/Sensibilité analytique

La LDD, ou sensibilité analytique, du dosage d'amikacine par QMS est définie comme étant la plus faible concentration mesurable pouvant se distinguer de zéro avec 95 % de confiance. La LDD a été définie comme étant de 0,8 µg/ml.

Intervalle de dosage

L'intervalle de dosage s'étend de 1,5 à 50,0 µg/ml.

Linéarité

Chaque niveau d'étalon QMS Amikacine a été dilué avec le même volume que l'étalon de niveau supérieur suivant pour obtenir des échantillons à 1,5, 6,5, 15,0, 27,5 et 42,5 µg/ml. Les échantillons ont été analysés en double à l'aide du dosage d'amikacine par QMS. Une moyenne des réplicats pour chaque échantillon a été déterminée et un pourcentage de récupération a été calculé. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Concentration théorique (µg/ml)	Concentration récupérée moyenne (µg/ml)	% récupération
1,5	1,67	111,3
6,5	6,48	99,7
15,0	14,67	97,8
27,5	26,32	95,7
42,5	41,44	97,5

Pourcentage de récupération moyen : 100,4

Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été menées à l'aide du protocole EP9-A du NCCLS.[16] Les résultats du dosage d'amikacine par QMS ont été comparés aux résultats d'un dosage par polarisation de fluorescence disponible à la vente. Les échantillons de patients contenaient du sérum et du plasma. Les concentrations d'amikacine sont comprises entre 2,38 µg/ml et 37,58 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente	1,00
Ordonnée à l'origine	0,25
Coefficient de corrélation (R^2)	0,992
Nombre d'échantillons	56

Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans le protocole EP5-A du NCCLS.[17]
Un contrôle commercialisé basé sur le sérum humain à trois niveaux contenant de l'amikacine a été utilisé dans l'étude. Chaque niveau de contrôle a été dosé en double deux fois par jour pendant 20 jours. Les séries quotidiennes ont été analysées à au moins deux heures d'écart les unes des autres. Les moyennes, d'un jour à l'autre, en cours d'analyse et la DS totale et VC (%) ont été calculés. Les résultats représentatifs sont présentés ci-dessous.

			En cours d'analyse		D'un jour à l'autre		Total	
Échantillon	N	Moyenne (µg/ml)	E-T	% VC	E-T	% VC	E-T	% VC
1	80	4,09	0,22	5,37	0,19	4,77	0,41	9,94
2	80	12,00	0,21	1,79	0,08	0,70	0,74	6,22
3	80	24,37	0,47	1,93	0,40	1,65	1,54	6,32

Critères d'acceptation : <10 % VC total

Substances interférentes

Les composés suivants, lorsqu'ils sont testés avec le dosage d'amikacine par QMS à la concentration indiquée, ont donné des résultats affichant moins de 10 % d'erreur dans la détection de l'amikacine. Des études sur les interférences ont été menées sur la base des directives du protocole EP7-P du NCCLS.[18] Les résultats sont présentés ci-dessous.

Substance interférente	Concentration interférente	N	Amikacine (µg/ml)	% récupération
Protéines totales	12 g/dl	3	24,03	96,0
Bilirubine	15 mg/dl	2	21,65	96,4
Hémoglobine	10 g/l	2	17,32	93,4
HAMA type 1*	niveau humain normal	2	20,41	100,5
HAMA type 2*	niveau humain normal	2	16,98	98,0
Triglycéride	1 691 mg/dl	3	24,03	96,3

*HAMA = Anticorps humains antimurins

Spécificité

Réactivité croisée du médicament

La réactivité croisée a été testée pour les médicaments généralement administrés avec l'amikacine. Les composés suivants ont été testés.

Composé	Concentration du composé (µg/ml)	Concentration d'amikacine (µg/ml)	% de réactivité croisée
5-Fluorocytosine	30	19,82	-0,39
Amphotéricine	100	20,92	1,33
Ampicilline	50	19,50	ND
Carbénicilline	2 500	20,25	ND
Céphalexine	320	20,16	ND
Céphalosporine C	1 000	19,16	ND
Céphalotine	1 000	20,79	ND
Chloramphénicol	250	20,98	0,55
Clindamycine	2 000	18,44	ND
Érythromycine	500	19,71	ND
Acide éthacrynique	400	20,77	ND
Furosémide	100	20,60	1,00
Acide fusidique	1 000	20,63	ND
Gentamicine	100	19,32	ND
Kanamycine A	400	19.23	ND
Kanamycine B	400	19,48	ND
Lincomycine	2 000	21,09	ND
Méticilline	200	20,42	0,41
Méthotrexate	500	15,64	ND
Méthylprédnisolone	200	20,87	0,64
Néomycine	1 000	19,44	ND
Nétilmicine	125	19,03	ND
Oxytétracycline	2 000	20,24	ND
Pénicilline V	100	20,98	1,38
Prednisolone	12	20,10	2,36
Rifampicine	500	19,84	ND
Spectinomycine	100	20,46	ND
Streptomycine	400	19,31	ND
Sulfadiazine	1 000	19,72	ND
Sulfaméthoxazole	400	20,00	ND
Tétracycline	2 000	21,06	ND
Tobramycine	100	19,67	0,32
Triméthoprime	200	19,56	ND
Vancomycine	400	19,46	ND

*ND = Non détectable

Bibliographie

1. Price KE, Chisholm DR, Misiek M, Leitner F, Tsai YH. Microbiological evaluation of BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside. *J Antibiot* 1972;25:709-31.
2. Bodey GP, Steward D. In vitro studies of BB-K8, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother 1973;4:186-92.*
3. Young LS, Hewitt WL. Activity of five aminoglycoside antibiotics in vitro against gram-negative bacilli and staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:617-25.
4. Yourassowsky E, Schoutens E, Vanderlinden MP. Comparison of the in vitro activities of BB-K8 and three other aminoglycosides against 215 strains of pseudomonas and enterobacteriaceae with variable sensitivity to kanamycin and gentamicin. *Chemotherapy* 1975;21:45-51.
5. Price KE, Pursiano TA, DeFuria MD, Wright GE. Activity of BB-K8 (amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5:143-52.
6. Jacobs DS, Kasten BL Jr, Demott WR, Wolfson WL, eds. *Laboratory test handbook*, 2nd ed. Stowe, OH: Mosby, 1990:771.
7. Zaske DE, Russo ME, Strate RG. Amikacin/kanamycin: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ and Finn AL, eds. *Individualizing drug therapy: practical applications of drug monitoring*, Vol. 1. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc, 1981:67-111.
8. Dasgupta A, Dean R, Saldana S, et al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. Volume- and time-dependent reduction in total and free drug concentrations. *Am J Clin Pathol* 1994;101(4):456-61.
9. Moyer TP, Pippenger CE. Therapeutic Drug Monitoring. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:1130-4.
10. Levy J, Klastersky J. Correlation of serum creatinine concentration and amikacin halflife. *J Clin Pharmacol* 1975;Oct:705-7.
11. Cabana BE, Taggart JG. Comparative pharmacokinetics of BB-K8 and kanamycin in dogs and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;3:478-83.
12. Clarke JT, Libke RD, Regamey C, Kirby WMM. Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:610-6.
13. Marik PE, Havlik I, Monteagudo FSE, Lipman J. The pharmacokinetics of amikacin in critically ill adult and paediatric patients: comparison of once-versus- twice-daily dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 1991:27, Suppl C:81-9.
14. Overturf G, Zawacki BE, Wilkins J. Emergence of resistance to amikacin during treatment of burn wounds: the role of antimicrobial susceptibility testing. *Surgery* 1976;79:224-8.
15. Beniviste R, Davies J. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* 1973;42:471-507.
16. NCCLS Approved Guideline EP9-A. Method comparison and bias estimation using patient samples. Wayne, PA: *National Committee for Clinical Laboratory Standards,* December 1995.
17. Approved Guideline EP5-A. Evaluation of precision performances of clinical chemistry devices. Wayne, PA: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, February 1999.
18. NCCLS Approved Guideline EP7-P. Interference testing in clinical chemistry. Wayne, PA: *National Committee for Clinical Laboratory Standards,* August 1986.



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Service clientèle et
assistance technique américains :
1-800-232-3342



EC REP

Microgenics GmbH
Spitalhofstrasse 94
D-94032 Passau, Germany
Tel: +49 (0) 851 886 89 0
Fax: +49 (0) 851 886 89 10



Pour obtenir des mises à jour concernant cette notice, consulter le site Web : www.thermoscientific.com/diagnostics

Autres pays :
Veuillez contacter votre représentant Thermo Fisher Scientific local.

0155213-G-FR
2014 06

